



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 40 04 978 A 1**

Document AI6
⑤1 Int. Appl. No. 09/380,704
A61 K 31/66
A 61 K 31/44

⑳ Aktenzeichen: P 40 04 978.7
㉔ Anmeldetag: 19. 2. 90
㉕ Offenlegungstag: 22. 8. 91

DE 40 04 978 A 1

㉑ Anmelder:

NMI Naturwissenschaftl. u. Medizinisches Institut an
der Universität Tübingen in Reutlingen, 7410
Reutlingen, DE

㉒ Erfinder:

Lehmann, Hans-Dieter, Dr., 7454 Zimmern-Bisingen,
DE

㉔ Präventive Therapie für Morbus Alzheimer

- ㉕ In Gehirnregionen mit hohem Energieumsatz kann ein lokales Energiedefizit dadurch auftreten, daß die Insulin-Rezeptoren durch eingedrungene Aluminium-Ionen deaktiviert werden. Aluminium-Ionen schädigen weiterhin die Membran-Rezeptoren auf Nervenzellen. Diese Schäden können durch den Protein-Abbau nicht repariert werden, da dabei die Noxe wieder freigesetzt wird, und weil dazuhin besagter Energiemangel besteht. Diese Probleme sind die Folgen einer dauernden oder temporären Insuffizienz der körpereigenen Abwehr- und Eliminierungs-Mechanismen gegenüber Aluminium-Ionen, welche aus der Nahrung in geringem Ausmaß kontinuierlich aufgenommen werden und deshalb auch wieder eliminiert werden müssen.
Als Prävention gegen das Eindringen dieser Noxe in das Gehirn werden synthetische Komplexbildner verwendet. Sie besitzen eine Affinität zu Aluminium-Ionen, die höher ist als diejenige von Citrat oder von ATP. Sie werden in Form von Vorstufen peroral verabreicht als Vorbeugung gegen M. Alzheimer.

DE 40 04 978 A 1

Beschreibung

M. Alzheimer ist eine Altersdemenz, die mit der aktuellen Veränderung in der Bevölkerungsstruktur stark im Zunehmen begriffen ist. Die relativ langwierige, aber progressiv sich verschlimmernde Krankheit wirft große soziale und finanzielle Probleme auf, da die Patienten zu hilflosen Pflegefällen werden. Deshalb kommt Präventivmaßnahmen gegen diese Krankheit ein hoher Stellenwert zu.

Die Pathogenese von M. Alzheimer ist bislang nicht geklärt. Es wurden verschiedene Hypothesen darüber aufgestellt. Eine Forschungsrichtung hat auf den möglichen Einfluß von Aluminium-Ionen in diesem Zusammenhang hingewiesen (vgl. — D.R. Crapper McLachlan, Aluminium and Alzheimer's Disease, *Neurobiology of Aging* 7 (1986) S. 525 ff), andere sehen die Fehlsteuerung des cerebralen Glucose-Stoffwechsels als möglichen Auslöser der Erkrankung an (R. Nitsch, Fehlsteuerungen im zerebralen Glukosestoffwechsel als möglicher Auslöser der Demenz vom Alzheimer-Typ, in: Zugänge zu Ursachen, Klinik und Pharmakotherapie der Demenz vom Alzheimer-Typ, S. Hoyer ed. 1988, S. 25 ff).

Zwischen diesen beiden Hypothesen zur Pathogenese von M. Alzheimer besteht ein Zusammenhang. Er ist dadurch gegeben, daß Al III-Ionen lokal die cerebrale Glucose-Aufnahme zu stören vermögen, wenn es ihnen gelingt, die natürlichen Abwehrmechanismen des Körpers zu überwinden.

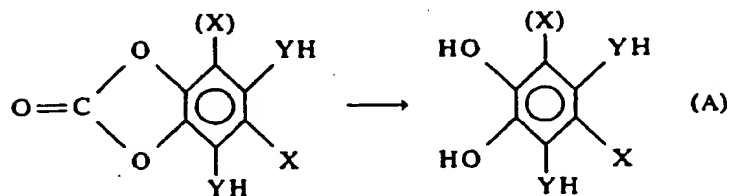
Der gesunde Organismus ist gegenüber dem ubiquitär vorkommenden Aluminium durch zwei in ihrer Effizienz gestaffelte Abwehrsysteme geschützt: durch das Eisen-Transportsystem, das auch Al III zur renalen Eliminierung bringt, und durch die hohe Citratkonzentration im Blutplasma (10^{-4} mol/l). Diese bewirkt, daß im Falle der Überlastung des Eisentransportsystems im physiologischen Milieu Aluminium-Ionen in Form des anionischen Citrat-Komplexes vorliegen und als Anionen keine Lipid-Membran passieren können. Wenn aber bei Ausfall des Eisentransportsystems gleichzeitig ein lokaler Citratmangel auftritt, dann können Al III-Ionen eine fatale Wirkung entfalten. Dies kann bei lokalen Störungen der Citrat-Nachlieferung aus dem Citronensäure-Zyklus der Fall sein.

Zum einen erhöhen sie die Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke (W.A. Banks, A.J. Kastin, Aluminium induced Neurotoxicity: Alterations in Membrane Function at the Blood-Brain Barrier, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 13 (1989), S. 47 ff), zum anderen blockieren sie die cerebrale Glucoseversorgung dadurch, daß sie den Insulin-Receptor der Zellmembranen desaktivieren, der diesen Vorgang steuert. Dieser wird normalerweise durch den Komplex von ATP mit Mg^{++} oder Mn^{++} aktiviert. Al III-Ionen verdrängen diese zweiwertigen Ionen vom ATP, da die Affinität des Aluminium-Komplexes etwa 10^7 mal größer ist.

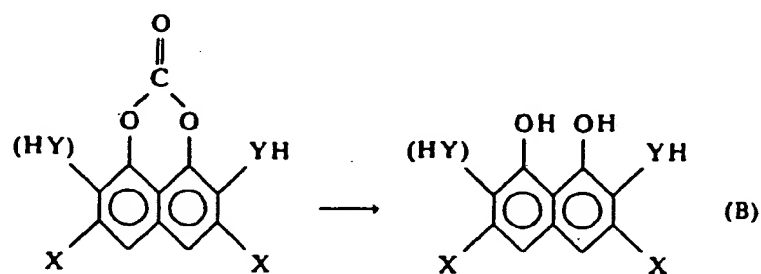
Diese Effekte erklären den verminderten Glucose-Transport über die Blut-Hirnschranke und über die neuronale Zellmembran hinweg (R.N. Kalaria, S.T. Harik, Reduced Glucose Transporter at the Blood-Brain Barrier and in Cerebral Cortex in Alzheimer's Disease, *J. of Neurochemistry* 53 (1989) S. 1083ff). Gerade dort, wo im Gehirn viel Energie verbraucht und im Citronensäure-Zyklus ATP erzeugt wird, entsteht im Falle der unterbrochenen Glucose-Zufuhr eine Mangelsituation an Citrat. Zusammen mit extracellulärem Citrat läßt dies auch den Citrat-Aluminium-Komplex eindiffundieren. Die Metabolisierung des Liganden Citrat setzt Aluminium-Ionen frei, die dann mit anderen, z. B. mit phosphathaltigen Gruppen komplexieren.

Als Präventiv-Maßnahme gegen das Eindringen von Aluminium-Ionen in das Gehirn wurde die Verabreichung von Komplexbildnern mit elektronenreichen Oxin-Strukturen in Form einer Vorstufe vorgeschlagen (Patentantrag des NMI Reutlingen P 39 32 338,2 vom 26.9.89). Für diese Chelatbildner liegt die Affinität zu Mg^{++} und Al^{3+} in der gleichen Größenordnung wie diejenige von ATP oder nur wenig höher. Damit mit möglichst niedrigen Dosierungen auszukommen ist, wären Komplexbildner vorteilhaft, die zu Al^{3+} eine weit höhere Affinität als ATP besitzen und somit dem natürlichen Eisentransportsystem des Körpers näher kämen. Weiterhin war anzustreben, daß die Komplexbildner bzw. ihre Vorstufen in wäßrigem Milieu besser löslich und in Form von Salzen einsetzbar sind, die mit dem Aluminium um Bindungsstellen konkurrieren. Dadurch sollte die Metabolisierbarkeit der Medikamente in der Leber erleichtert werden.

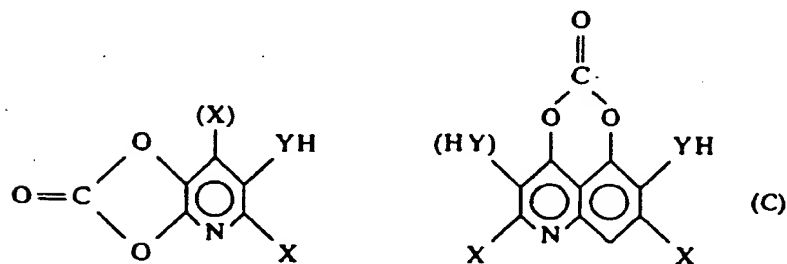
Diese Problemstellungen werden erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß bis-Hydroxy-Aromaten mit sauren Gruppen als Chelatbildner verwendet werden. Sie können im aromatischen Ring Heteroatome tragen und sind vorzugsweise mit anionischen Gruppen substituiert wie z. B. Sulfonat, Phosphat oder Carboxylat. Die nachbarständigen Hydroxylgruppen sind durch eine im Körper abspaltbare Schutzgruppe maskiert. Ein Kohlensäureester ist z. B. eine solche Schutzgruppe, die hydrolytisch abgespalten werden kann. Vorzugsweise werden die Substanzen in Form ihrer löslichen Mg-Salze verabreicht.



oder



oder



Sehr kleine therapeutisch wirksame Dosen werden dadurch möglich, daß die Zahl der lokal verfügbaren Liganden durch die bewegliche Kopplung mehrerer Chelatbildner auf mindestens 6 erhöht wird. Z. B.

A-y-A-y-A

mit
 $y = 0(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$ und macrocyclisch
 $n = 1-10$

Die Substituenten x und y sind in ihrer Stellung an den Ringen austauschbar.
 x = Sulfonat-, Phosphat- oder Carboxylat-Gruppe.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Eliminierung von Aluminium-Ionen aus dem Organismus, dadurch gekennzeichnet, daß synthetische Komplexbildner für Aluminium-Ionen verabreicht werden, deren Affinität höher liegt als diejenige von ATP und Citrat.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildner in Form nicht komplexierender Vorstufen verabreicht werden und daß diese im Körper zu nierengängigen Wirkstoffen umgewandelt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß zweizählige Liganden verwendet werden — vorzugsweise benachbarte Hydroxylgruppen an Aromaten oder Heteroaromaten — die als Ester der Kohlensäure maskiert sind.
4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildner-Vorstufen zusätzliche saure Gruppen enthalten und vorzugsweise in Form von Magnesiumsalzen verwendet werden.
5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Liganden zur Absättigung der 6 Koordinationsstellen des Aluminiums beweglich miteinander gekoppelt sind.
6. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 bis 5 für die präventive Therapie von M. Alzheimer.
7. Anwendung des Verfahrens nach Anspruch 1 bis 6 in Kombination mit Therapeutika, die die cerebrale Durchblutung verbessern und den cerebralen Citratbedarf befriedigen.